

Acta Medica Okayama

Volume 1, Issue 2

1929

Article 6

JUNI 1929

Über den Ort der Bilirubinbildung und seine klinische Bedeutung

Toru Sakakibara*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Über den Ort der Bilirubinbildung und seine klinische Bedeutung*

Toru Sakakibara

Abstract

Wenn ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen kurz zusammenfasse, so ergibt sich das folgende : 1. Das retikuloendotheliale System im ganzen Körper und auch das der Milz und Leber sowie Kupferschen Sternzellen bilden gleicher Weise nur das indirekt reagierende Bilirubin. 2. Die Leberparenchymzellen bilden kein Bilirubin. 3. Die Leberparenchymzellen wandeln die indirekte Reaktion des von dem allgemeinen Retikuloendothelsystem und den Sternzellen stammenden Bilirubins in die direkte um. 4. Die Bilirubinbildung an der Milz von hämolytischem Ikterus ist bei den Durchströmungsversuchen starker als die bei normalen und anderen pathologischen Menschenmilzen. 5. Es gibt zwei Gruppen von hämolytischem Ikterus, nämlich lokalen und allgemeinen. Das Wesen des lokalen, hämolytischen Ikterus ist die Funktionsveränderung irgendeines begrenzten Retikuloendothels, z. B. der Milz ; und wenn sein Wesen nur in der Milz begrenzt ist, wird die Bilirubinbildung starker als bei den normalen und pathologischen Milzen und bei dem allgemeinen hämolytischen Ikterus bei den Durchströmungsversuchen an den exstirpierten Milzen. 6. Der lokale hämolytische Ikterus ist leicht heilbar, wenn sein Wesen nur in der Milz begrenzt ist, aber der allgemeine hämolytische Ikterus schwer heilbar durch die Milzexstirpation. Am Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Izumi meinem hochverehrten Lehrer und Chef, für die Anregung zu dieser Arbeit und seine vielfach geliehene Unterstützung meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Aus der I. chirurgischen Klinik der med. Universität zu Okayama.
Direktor: Prof. Dr. G. Izumi.)

Über den Ort der Bilirubinbildung und seine klinische Bedeutung.

Von

Tōru Sakakibara.

Eingegangen am 24. Dez. 1928.

Es ist nach den Beiträgen von *Tarchow*, *Stadelmann* u. a. nicht mehr zweifelhaft, dass das Bilirubin aus dem löslichen Haemoglobin herkommt. Aber trotz der ausgedehnten und zahlreichen Arbeiten ist die Stelle der Bilirubinbildung jetzt noch strittig. Daher habe ich durch die Durchströmungsversuche der Milzen und Lebern genaue Untersuchungen über den Ort der Bilirubinbildung und seine klinische Bedeutung angestellt.

Über die Bilirubinbildung an der Milz.

Seit *Eppinger* das Wesen des haemolytischen Ikterus primär der Milz zuschrieb, haben sich zahlreiche Unterstützer für die Möglichkeit der Bilirubinbildung an der Milz sowie für die Theorie der extrahepatogenen Bilirubinbildung gefunden, und es sind auch experimentelle Nachweise so zahlreich geführt worden, dass es unmöglich ist, sie alle einzeln zu erwähnen. Unter diesen zahlreichen Beiträgen ist der Beweis, der jeden Grund ausschliesst, die Bilirubinbildung an der Milz zu bezweifeln, durch die Durchströmungsversuche der tierischen Milzen von *Ernst* erbracht worden. Aber auch diesen Versuchen widersprachen *Retzlaff*, *Fischler* u. a. in demselben Sinne wie den Beiträgen, die früher von *Whipple* und *Hooper* gemacht wurden. Infolgedessen prüfte ich zuerst die Durchströmungsversuche an den tierischen Milzen von *Ernst* nach und führte dann weiter dieselben Versuche auch an menschlichen Milzen aus, um die Bilirubinbildung an der Milz sowie die Beschaffenheit des an ihr gebildeten Bilirubins festzustellen. Mein Durchströmungsapparat ist im Prinzip derselbe wie der *Emil v. Skramlik'sche* Apparat, ist aber wesentlich verbessert durch Vereinfachungen, die seine Handhabung erleichtern. Als Durchströmungsflüssigkeit wurde die einfache physiologische Kochsalzlösung oder unter Umständen die *Ringer'sche* Lösung gebraucht. Zur Durchströmungs-

flüssigkeit mischte ich ca. 20 bis 30 ccm gelöstes Haemoglobin, das aus 4 Stunden vorher dem eigenen Körper entnommenen und mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschenen Blutkörperchen durch Haemolyse gewonnen und 4 Stunden lang in Zimmertemperatur stehen gelassen worden war. Dies gebrauchte Haemoglobin ist natürlich von Bilirubin frei. Trotz der aseptischen Handhabung ist bei der mehrstündigen Durchströmung die Möglichkeit des Hineinkommens von Luftkeimen vorhanden. Aber auf Grund der Tatsache, dass bei der Durchströmung nur des Apparates ohne Organ, der Lunge, der Niere und auch der blockierten Milz und Leber die Bilirubinbildung nicht nachweisbar ist, hat der Einwand von *Retzlaff* und *Fischler*, dass das Bilirubin in der Durchströmungsflüssigkeit von den Luftkeimen gebildet wird, keine experimentelle Grundlage mehr, selbst wenn die Luftkeime in der Flüssigkeit vorhanden sein sollten. Den indirekten Nachweis des Bilirubins in der Durchströmungsflüssigkeit führte ich nach v. d. *Bergh-Ernst* aus. *Ernst* behauptete, der direkte Nachweis sei wegen des Haemoglobins in der Durchströmungsflüssigkeit unmöglich, aber bei Überschichten der Flüssigkeit mit dem *Ehrlichschen* Reagenz konnte ich auch die direkte Bilirubinreaktion deutlich nachweisen. Diese Reaktion ist von der Haemoglobinreaktion deutlich zu unterscheiden. Beim Überschichten beider Flüssigkeiten findet man die gelbe Zone an der Übergangsstelle, und zwar ist an dieser Zone die direkte Bilirubinreaktion d. h. der rote Ton zu finden, aber die Haemoglobinreaktion ist noch dichter an der haemoglobinhaltigen Flüssigkeit zu sehen. Wenn man die Kochsalzlösung, die das haemolysierte Blut fast in der gleichen Menge wie die Durchströmungsflüssigkeit enthält, mit dem Reagenz überschichtet, kann man die rote Zone nicht an der gelblichen Übergangsstelle, sondern nur in noch grösserer Nähe der haemoglobinhaltigen Flüssigkeit finden. Aber wenn dagegen bei beiden eine sehr kleine Menge von Galle dieser Flüssigkeit beigemischt wird, so ist die rote Zone nicht nur in grösserer Nähe des Haemoglobins, sondern auch in der gelblichen Übergangszone zu finden. Immer machte ich die Durchströmung erst nach der gründlichen Auswaschung des Organs, um kein Blut im Organe zu lassen. Meine Milzversuche wurden bei 6 Hunde- und 12 Menschenmilzen vorgenommen, die immer mittelst Operation extirpiert und innerhalb von zehn Sekunden nach der Exstirpation durchströmt wurden. Die Versuche an tierischen Milzen wurden schon von *W. Bain*, *Ernst* und *Szappanyos*, *Emil v. Skramlik*, *Boer* und *Caroll* und *Iwao*, aber die an Menschenmilzen nur von *Schkawera*, *Waldmann* und *Netschäff* bei ihrer Gefässreaktionsstudie an der Milz von Leichen, bei denen der Tod schon vor mehreren Stunden eingetreten war, ausgeführt. Der Durchströmungsversuch an der frisch noch überlebenden Menschenmilz gleich nach der Operation war aber

noch auszuführen. Und zwar ist es für die Untersuchung der feinen Milzfunktion sehr wichtig, dass die Versuchsmaterialien immer frisch sind. Meine zwölf Menschenmilzversuche wurden alle begonnen innerhalb von zehn Sekunden nach der Exstirpation von der lebenden Person. Diese menschlichen Milzen waren 1 Nebenmilz, 1 syphilitische Milz, 5 Banti'sche Milzen, 5 Milzen mit haemolytischem Ikterus und 2 mykotische Milzen, deren Diagnose natürlich immer ausser durch klinische, auch durch histologische und serologische Untersuchungen genau festgestellt wurden (Tabelle 1.). In diesen Durchströmungsflüssigkeiten und Hylusfettgeweben war die indirekte Bilirubinreaktion immer deutlich positiv. Diese Tatsache zeigt, dass Hunde- und Menschenmilz das Bilirubin bilden können, und es ergibt sich ganz das gleiche Resultat wie bei den *Ernst'schen* Versuchen an den tierischen Milzen. Weiter bestätigte ich, dass diese Durchströmungsflüssigkeit die direkte Bilirubinreaktion nach meiner Überschichtungsmethode nicht zeigt. Das in den tierischen und menschlichen Milzen gebildete Bilirubin zeigt also immer nur die indirekte Reaktion, aber nicht die direkte. An welcher Stelle findet aber dann die Bilirubinbildung der Milz statt? Wenn die Bilirubinbildung in der Milz nur in ihrem Retikuloendothelsysteme hervorgerufen werden sollte, so könnte man an der Milz, bei welcher durch die Blockierung die Funktion des retikuloendothelialen Systems relativ total gestört ist, keine Bilirubinbildung bei ihrer Durchströmung nachweisen. Aber beim Blockierungsversuche des Retikuloendothelsystems wird je nach der Blockierungsdose und dem Blockierungsmittel seine Funktion nicht nur gestört, sondern auch wider Erwarten gesteigert. Über die Beziehung zwischen dem Milzretikuloendothelsystem und seiner Bilirubinbildung hatten schon *Lehvene*, *Eppiger*, *Marin*, *Elek*, *Rosenthal* u. *Melchior*, *Bieling* u. *Isaak*, *Ernst* u. a. Blockierungsversuche mit verschiedenen Mitteln angestellt, aber ihre Resultate sind nicht gleich, weil sie die Grösse der Dose ignorierten. Die Erfolge oder Misserfolge der Blockierung kann man nicht allein auf Grund des einfachen histologischen Befundes, sondern nur durch die Funktionsprüfung feststellen. Daher hat *Amano* die genaue Untersuchung über die retikuloendotheliale Blockierungsdose unter der Leitung von Herrn Prof. *Izumi* ausgeführt und als diese relativtotale Dose beim Hund die drei täglichen intravenösen Injektionen (1 mal am Tage) von 1%iger Kollargolflüssigkeit (0.65 gm pro. kilo.) bestimmt. Mit dieser Dose habe ich einen Hund zuerst relativ total blockiert, dann die Milz desselben Hundes mit Haemoglobin durchströmt. Aber bei diesem Versuche kann man nach 4 1/2 Stunden das Bilirubin in der Durchströmungsflüssigkeit nicht nachweisen. Auf Grund dieses Versuches kennen wir die Tatsache, dass die Bilirubinbildung in der Milz zweifellos durch ihr Retikuloendothelsystem herbeigeführt wird, was *Ernst* wegen der Miss-

dosierung des Blockierungsmittels bei seinem Durchströmungsversuche der blockierten Milz nicht hatte nachweisen können.

Über die Bilirubinbildung an der Niere, Lunge und dem Herzen.

Ausser der Milz und Leber habe ich die Durchströmungsversuche an der Niere, Lunge und dem Herzen mit Haemoglobin ausgeführt, aber ebenso wie *Ernst* kein Bilirubin in der Durchströmungsflüssigkeit nachweisen können. Bei den Versuchen an den Nieren wurde zuerst die eine Niere 5 Stunden, dann die andere auch 5 Stunden mit derselben Flüssigkeit und die beiden Lungen zusammen mit dem Herzen durchströmt. Höchst wahrscheinlich liegt diesen Resultaten die Ursache zu Grunde, dass diese Organe weniger Retikuloendothelzellen als die Milz und Leber haben, zu wenig, als dass man ihre Bilirubinbildung bei der etwas vom physiologischen Zustande abweichenden künstlichen Durchströmung nachweisen könnte.

Über die Bilirubinbildung an der Leber.

Trotz zahlreicher Hypothesen und Vermutungen hat man leider noch keinen sicheren theoretischen Beweis dafür, dass die Bilirubinbildung an der Leber intra- oder extrahepatozellulär d. h. von den Leberparenchymzellen oder den *Kupfer'schen* Sternzellen verursacht wird. Daher wählte ich, um den Bilirubinbildungsort festzustellen, als experimentelle Methode die Bilirubinuntersuchung in der mit haemolysiertem Blut, ebenso wie bei der Milz, durchströmten Flüssigkeit der Leber, in welcher durch die Funktionsstörung je Zellengruppe von den anderen, d. h. die *Kupfer'schen* Sternzellen von den Parenchymzellen oder umgekehrt diese von jenen getrennt werden, unter der Kontrolle der normalen Leber. Schon früher wurden die Durchströmungsversuche der Leber von zahlreichen Autoren ausgeführt, aber mit dieser Methode hat noch niemand die Untersuchung über die Bilirubinbildung an der Leber vorgenommen. Um die Funktion jeder Zellengruppe zu stören, wurde die Blockierung mit Kollargol nach *Amano*, wie oben erwähnt, gegen das Retikuloendothelsystem und die Vergiftung mit der am letzten Tage einmal verabreichten intramuskulären Injektion von 20%iger Tetrachlorkohlenstoffolivenöllösung 0.6 gm pro. kilo. gegen die Parenchymzellen ausgeführt. Da das mit der Durchströmungsflüssigkeit zu vermischende Haemoglobin von den mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung durchgewaschenen Blutkörperchen gebildet wird, so ist gerade keine Bilirubinbeimischung in der Durchströmungsflüssigkeit zu bemerken, selbst wenn die Bilirubinaemie vorhanden sein

sollte. Ferner habe ich die Leber am nächsten Tage nach nur einmaliger Injektion von Tetrachlorkohlenstoff durchströmt, um im Blut den nach der Leberparenchymzellenzerstörung auftretenden Ikterus möglichst zu verringern und das Durchströmungsergebnis sicherer zu machen, und tatsächlich war bei dieser Dose die Zerstörung der Leberparenchymzellen histologisch und auch nach dem Durchströmungsergebnis klar und deutlich zu finden. Natürlich extirpiert man die Gallenblase und den Ductus Choledochus vor der Durchströmung und wäscht die Leber mit physiologischer Kochsalzlösung gründlich durch, bis sich kein Bilirubin und Blutkörperchen in der Waschflüssigkeit mehr finden lässt. Im übrigen ist die Handhabung wie bei der Milz. In der Flüssigkeit, die 4 Stunden lang die normale Hundeleber mit Haemoglobin durchströmt hat, findet man nicht nur die indirekte Bilirubinreaktion, sondern auch die direkte, d. h. die normale Leber als ganzes bildet das sogenannte direkte Bilirubin. Nach meinen Versuchen bildet die Milz das sogenannte indirekte Bilirubin. Was soll nun aber im physiologischen Zustande aus diesem in der Milz gebildeten Bilirubin in der Leber werden? Um auf diese Frage eine Antwort zu geben, habe ich nach der Milzdurchströmung die Leber desselben Hundes mit derselben Durchströmungsflüssigkeit, in der das nur indirekt reagierende Bilirubin enthalten ist, behandelt. Nach einer 1 1/2 Stunden dauernden Durchströmung der Leber mit der nur indirekt reagierenden Flüssigkeit, die 4 Stunden die Milz durchströmte, verwandelt sich diese Flüssigkeit und zeigt ausser der indirekten auch die direkte Reaktion, während die Durchströmungsflüssigkeit der Leber nach einer Stunde noch nicht die Bilirubinreaktion zeigt. Dies innerhalb solch kurzer Zeit auftretende direkte Bilirubin müssen wir als eine Veränderung des von der Milz stammenden Bilirubins deuten. Die Leber als ganzes bildet das direkte Bilirubin und wandelt auch das indirekte Bilirubin, das schon in der Milz gebildet wurde, zum direkten Bilirubin um. Ferner: wo wird diese Funktion in der Leber ausgeführt? Wenn die oben erwähnte mit Kollargol relativtotal blockierte Hundeleber durchströmt wird, zeigt diese Durchströmungsflüssigkeit keine Bilirubinreaktion, wohl aber nach den 4 1/2 Stunden. Auf Grund dieser Tatsache wissen wir, dass der Bilirubinbildungsort in der Leber liegt, aber ihre *Kupfer*'schen Sternzellen kein Bilirubin bilden. Hingegen findet man, wenn man die Leber mit Tetrachlorkohlenstoff vergiftet, in ihrer Durchströmungsflüssigkeit Bilirubin, und zwar nur das indirekte, nicht das direkte, während die Reaktion bei der Durchströmungsflüssigkeit der normalen Leber direkt ist. Von dieser experimentellen Grundlage aus wird es also deutlich, dass die Reaktion des in den Leberretikuloendothelzellen und Sternzellen gebildeten Bilirubins nur indirekt ist und die Leberparenchymzellen kein Bilirubin bilden, sondern nur das in-

direkte Bilirubin, das in den allgemeinen Retikuloendothelzellen, besonders in denen der Milz und Leber sowie in den Lebersternzellen gebildet wird, in direktes umwandeln. Den Sinn von indirektem oder direktem Bilirubin, wie ich es aus Bequemlichkeit oben nannte, deuten wir dahin, dass die Reaktion der Durchströmungsflüssigkeit nur indirekt, nicht direkt, oder indirekt und auch direkt ist, und nicht, dass das Wesen des beide verschiedene Reaktionen zeigenden Bilirubins ein- oder zweiheitlich ist. Auf jeden Fall ist es sicher, dass die allgemeinen Retikuloendothelzellen, besonders die der Milz und der Leber, sowie die Lebersternzellen nur das indirekt reagierende Bilirubin bilden, während die Leberparenchymzellen kein Bilirubin bilden, sondern die Reaktion, die das an den Retikuloendothelzellen und Sternzellen gebildete Bilirubin nur als indirekt zeigt, in die indirekte und auch direkte umwandeln. Die extrahepatozelluläre Bilirubinbildungstheorie der *Aschoff*'schen Schule hat sich gegen ihre Opponenten noch nicht auf die sichere, gründliche experimentelle Tatsache, dass die Leberparenchymzellen kein Bilirubin zu bilden vermögen, stützen können, aber jetzt, glaube ich, können meine einfachen Versuche dieser eine sichere Grundlage geben.

Über die Beziehung zwischen dem haemolytischen Ikterus und der Bilirubinbildung an der Milz.

Unter meinen zwölf menschlichen Milzen, an welchen ich meine Durchströmungsversuche ausgeführt habe, sind die Fälle von haemolytischem Ikterus Nr. 2, 3 und 4 in der Tabelle 3. In den Durchströmungsflüssigkeiten dieser Milzen wurde das Bilirubin, wie oben erwähnt, deutlich nachgewiesen. Weiter ist sehr interessant, dass bei den Durchströmungen der Milz von haemolytischem Ikterus die Bilirubinbildung weit schneller und stärker vor sich ging als bei den Versuchen mit anderen Menschenmilzen, und ferner ist bemerkenswert, dass die Bilirubinbildung bei dem zweiten Fall mit klinisch viel Serumbilirubin (Allgemeiner haemolytischer Ikterus) relativ weniger, und umgekehrt, bei den Fällen, die klinisch relativ weniger Serumbilirubin als im allgemeinen zeigten, (Lokaler haemolytischer Ikterus) sehr viel mehr auftrat. Klinisch hat jener Fall, bei welchem die Milz relativ weniger und das Serum relativ mehr Bilirubin hat, einen relativ kleinen Milztumor, und nach der Milzexstirpation ist der Verminderungsgrad des Serumbilirubins sowie die Veränderung des Widerstands der roten Blutkörperchen gegen die hypotonische Kochsalzlösung doch gering, (Fall 1. und 2.), während umgekehrt die Fälle, bei denen die Milz relativ mehr und das Serum weniger Bilirubin hat, relativ grosse Milztumoren haben und nach der Milzexstirpation der Verminderungsgrad des

Tabelle 1.
Die Durchströmungsversuche bei den Menschen.

Fall	Name	Alter	Geschlecht	Diagnose	Milz	
					Gewicht (gm)	Grösse (cm)
1	T. N.	34	♀	Nebenmilz	206	15.6×6.0×4.0
2	T. O.	15	♂	Syphilis	115	11.5×6.9×2.0
3	S. N.	36	♀	Banti	400	16.0×11.0×6.2
4	K. S.	28	♀	Banti	755	12.0×17.5×5.7
5	T. Y.	31	♀	Banti	1507	25.5×15.0×14.6
6	M. T.	14	♂	Banti	330	16.0×11.5×4.5
7	S. K.	14	♂	Banti	522	16.5×12.5×6.5
8	H. T.	30	♀	Lokul. H. I.	1215	22.3×12.5×6.0
9	K. K.	43	♂	Lokul. H. I.	950	20.0×15.0×8.0
10	M. N.	18	♂	Allg. H. I.	74	9.7×7.8×2.3
11	N. I.	21	♂	Mikotisch. Milz	1600	25.0×15.0×9.0
12	T. K.	12	♀	Mikotisch. Milz	380	10.5×17.0×6.0

Tabelle 2.
Die Durchströmungsversuche bei den Hunden.

Geschl	K. G. (gm)	Durchstr. Organ	Vorbehand- lung	Haemolysierte Blutmenge (ccm)	Durchstr.- dauer (St.)	D. B.	Ind. B.
♂	10000	Milz		30	4	—	+
♀	9000	Milz		30	4	—	+
♂	5000	Milz		30	4	—	+
♂	8000	Milz		30	4	—	+
♀	12000	Milz		30	4	—	+
♂	2400	Milz		20	4 1/2	—	+
♀	2860	Milz	Kollargol	20	4 1/2	—	—
♀	7000	Leber		30	4	+	+
♂	8500	Leber		30	4	+	+
♂	12000	Leber		1 St. Milzdurch- strömungsflüssig- keit	1 1/2	+	+
♂	2000	Leber	Kollargol	15	4 1/2	—	—
♂	6500	Leber	Kollargol	20	4	—	—
♀	2100	Leber	Tetrachlor- kohlenstoff	15	4	—	+
♂	1600	Leber	Tetrachlor- kohlenstoff	20	5	—	+

Tabelle 3.
Die Fälle von haemolytischem Ikterus.

Fall	Name	Diagnose	Milz		Serumbilirubin (E. H.)		Resistenz d. Blutkörper. g. d. hypoton. Kochsalzlös.			
			Gewicht (gm)	Grösse (cm)	vor d. Op.	nach d. Op.	vor d. Op.		nach d. Op.	
							Max.	Min.	Max.	Min.
1	M. N.	Allg. 1.	74	9.7 × 7.8 × 2.3	6.4	6.7	0.38	0.52	0.32	0.44
2	K. N.	Allg. 1.		9.0 × 5.5	4.2	3.9	0.32	0.46	0.28	0.42
3	H. T.	Loka. 1.	1215	22.3 × 12.5 × 8.0	1.2	0.1	0.22	0.46	0.12	0.44
4	K. K.	Loka. 1.	950	20.0 × 15.0 × 8.5	0.8	0.2	0.20	0.48	0.12	0.46
5	T. T.	Loka. 1.	825	18.0 × 12.0	15.0	5.0	0.32	0.52	0.23	0.50

Serumbilirubins sowie die Veränderung des Blutwiderstands sehr deutlich ist (Fall 3, 4 und 5). In der Tabelle 3 sind die Grösse und das Gewicht der Milz und der Durchschnittswert des Serumbilirubins und Blutwiderstandes vor und nach der Operation bei meinen Fällen angegeben. Auf Grund der Tatsachen wissen wir, dass in dem haemolytischen Ikterus mindestens zwei Arten vorhanden sind und zwar erstens, eine Art von Ikterus nur an der Milz wie beim dritten, vierten und fünften Fall, und zweitens eine Art an der Milz und auch ausser der Milz wie beim ersten und zweiten Fall. Schon *Hattesen* deutete das Wesen des haemolytischen Ikterus als eine Funktionsveränderung des Retikuloendothels. In der Tat tritt nach meinen Durchströmungsversuchen die Bilirubinbildung nur an dem Retikuloendothelsysteme in die Erscheinung. Die erste Gruppe, wie die Fälle 3, 4 und 5 sind die Ikteren der retikuloendothelen Funktionsveränderung an lokalisierter Stelle, z. B. der Milz. Herr Prof. *Izumi* und ich nannten diese Gruppe „den lokalen haemolytischen Ikterus“. Und die zweite Gruppe, wie die Fälle 1 und 2, sind die Ikteren der Funktionsveränderung des allgemeinen Retikuloendothels im ganzen Körper, natürlich auch der Milz. Wir nennen diesen „den allgemeinen haemolytischen Ikterus“. Bei diesen Fällen wird also, wenn die Milz exstirpiert wird, nur die Bilirubinbildung am Milzretikuloendothelsysteme vernichtet, aber die Bilirubinbildung am funktionssteigernden Retikuloendothel kann man nicht vernichten. Das Serumbilirubin wird also wieder gleich dem vor der Operation, wenn die Kompensation der Funktion von dem entfernten Milzretikuloendothelsystem vollendet wird. Aber ich behaupte, dass nicht immer die Ätiologie des haemolytischen Ikterus primär in der Milz oder dem Retikuloendothelsystem vorhanden ist. Selbst wenn irgendeine unter den Milztheorien von *Minkowski*, *Eppinger* und *Banti*,

der rote Blutkörperchentheorien von *Chaffard*, *Widal*, und *Nägeli*, und der Eklektischentheorien von *Dauman* und *Pappenheim* richtig sein sollte, kann man auf Grund des Vorhandenseins der durch die Milzexstirpation klinisch leicht heilbaren und schwer heilbaren Fällen doch nicht bestreiten, dass, da der Ikterus nur an der Milz oder an der Milz und einem anderen retikuloendothelialen Systeme vorkommt, zwei Gruppen von haemolytischem Ikterus vorhanden sind. Noch zur Pubrik des „lokalen haemolytischen Ikterus“ sollten ausser den Fällen, bei welchen das Wesen des Ikterus an dem retikuloendothelialen Systeme der Milz lokalisiert ist, auch die Fälle gehören, bei denen das Wesen am Retikuloendothelsysteme von einem anderen Organe, z. B. dem Knochenmark herrührt. Die Verschiedenheit oder das Vorhandensein des sogenannten angeborenen oder familiären haemolytischen Ikterus (Typ. *Minkowski-Chaffard*) und des erworbenen (Typ. *Hayen-Widal* oder *Widal-Abrami*) ist noch strittig. Diese Fragen können erst durch genaue serologische Untersuchungen aller Familienmitglieder ausser der jetzt lebenden auch der schon gestorbenen, festgestellt werden, und solche Untersuchung ist in Wirklichkeit unmöglich. Daher können wir jetzt weder die Typ. *Widal* vernichtende Theorie von *Ewig* und *Gänsslen* noch die bejahende Theorie feststellen. Wir wollen also klinisch dem haemolytischen Ikterus in zwei Gruppen teilen, d. h. in den lokalen haemolytischen Ikterus, dessen Wesen in der Milz lokalisiert und der durch die Milzexstirpation leicht heilbar ist, und in den durch die Milzexstirpation schwer heilbaren allgemeinen haemolytischen Ikterus. Meine 1. und 2. Fälle sind allgemeine Ikteren und familiär oder angeboren, und meine 3. 4. und 5. Fälle lokal und angeblich erworben und nicht familiär. Aber der allgemeine haemolytische Ikterus ist verschieden von dem sogenannten angeborenen oder familiären. Er hat die Möglichkeit, als erworbener aufzutreten, und auch der lokale kann als angeborener verkommen.

Zusammenfassung.

Wenn ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen kurz zusammenfasse, so ergibt sich das folgende:

1. Das retikuloendotheliale System im ganzen Körper und auch das der Milz und Leber sowie *Kupfer*'schen Sternzellen bilden gleicher Weise nur das indirekt reagierende Bilirubin.
2. Die Leberparenchymzellen bilden kein Bilirubin.
3. Die Leberparenchymzellen wandeln die indirekte Reaktion des von dem allgemeinen Relikuloendothelsystem und den Sternzellen stammenden Bilirubins in die direkte um.
4. Die Bilirubinbildung an der Milz von haemolytischem Ikterus

ist bei den Durchströmungsversuchen stärker als die bei normalen und anderen pathologischen Menschenmilzen.

5. Es gibt zwei Gruppen von haemolytischem Ikterus, nämlich lokalen und allgemeinen. Das Wesen des lokalen, haemolytischen Ikterus ist die Funktionsveränderung irgendeines begrenzten Retikuloendothels, z. B. der Milz; und wenn sein Wesen nur in der Milz begrenzt ist, wird die Bilirubinbildung stärker als bei den normalen und pathologischen Milzen und bei dem allgemeinen haemolytischen Ikterus bei den Durchströmungsversuchen an den exstirpierten Milzen.

6. Der lokale haemolytische Ikterus ist leicht heilbar, wenn sein Wesen nur in der Milz begrenzt ist, aber der allgemeine haemolytische Ikterus schwer heilbar durch die Milzexstirpation.

Am Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. *Izumi*, meinem hochverehrten Lehrer und Chef, für die Anregung zu dieser Arbeit und seine vielfach geliehene Unterstützung meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Literatur.

- Aschoff*, Münch. med. Wochensch. 14. u. 15. 1924, Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 26. 1924. — *Bain*, Journ. of. physiol. 29. 1903. — *Bieling* u. *Isaak*, Klin. Wochensch. 1. 29. 1922. — Zeitsch. f. d. ges. exp. Med. 25, 26, 28 u. 35. 1921 bis 1923. — *Boer* u. *Carroll*, Journ. of. physiol. 59. 1924. — *Daumann* u. *Pappenheim*, Folia haem. 18, 1914. — *Elek*, Klin. Wochensch. 4. 1924. — *Eppinger*, Die hepatolienalen Erkrankung. 1920. — *Ernst* u. *Szappanyos*, Biochem. Zeitsch. 157. 1925. — Klin. Woch. 13. 1922. — *Ewig*, Deutsch. med. Wochensch. 2. 1927. — *Fischler*, Physiol. u. Patholog. der Leber 1925. — *Fischler* u. *Grafe*, Deutsch. Archiv f. klin. Med. 108. 516. 1912. — *Gaensslen*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 146. 1925. — Klin. Wochensch. 1927. — *Hahn* u. *Skramlík*, Biochem. Zeitschr. 98. 1919. — *Hattensen*, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 3. 37. — *Kraunhals*, Archiv f. Klin. Med. 81. 1904. — *Kraus* u. *Sternberg*, Zentralbl. f. Bakter. 32. 1902. — *Lepelne*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 132. 96. 1920 u. 135. 88. 1921. — *Zieglers* Beitr. 65. 24. 1917. — Münch. med. Wochensch. 62. 1919. — *MacNee*, Med. Klinik. 28. 1125. 1913. — *Marin*, Berl. klin. Wochensch. 638. 1924. — *Nägeli*, Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. — *Netschaeff*, Zeitsch. f. d. ges. exp. Med. 35. 1923. — *Retzlaff*, Verhandl. d. deutsch. Kongr. f. inn. Med. 17. 612. 1913. — Zeitschr. d. ges. exp. Med. 14. 1923. — *Rosenthal* u. *Melchior*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 94. 1922. — *Skramlík*, Pflüger. Arch. 180. 1925 u. 194. 1922. — Handbuch d. biol. Arbeitsmethod. 193. — *Skramlík* u. *Durãncão*, Zeitschr. f. ges. exp. Med. 45. 1925. — *Skramlík* u. *Olsen*, Biochem. Zeitschr. 131. 1922. — *Tarchanow*, Pflüger. Arch. 9. 53. 187. — *Whipple* u. *Hooper*, Journ. of exp. Med. 17. 612. 1913. — *Waldmann*, Zeitsch. f. d. gesum. exp. Med. 35. 1923.